

CALCIUM PHOSPHATE-BASED SUSTAINED RELEASE MATERIAL FOR DRUG AND ITS PRODUCTION

Publication number: JP6228011
Publication date: 1994-08-16
Inventor: OTSUKA MAKOTO; MATSUDA YOSHIHISA
Applicant: OTSUKA MAKOTO; KYORITSU CERAMIC MATERIALS; STK CERAMICS LAB
Classification:
- **international:** A61K9/00; A61K47/02; A61K9/00; A61K47/02; (IPC1-7): A61K47/02; A61K9/00
- **europaean:**
Application number: JP19920248774 19920825
Priority number(s): JP19920248774 19920825

[Report a data error here](#)

Abstract of JP6228011

PURPOSE:To obtain a sustained release material for drug capable of more firmly bonding and keeping a drug in a hard blotissue, easily controlling the releasing rate of the drug and getting a more effective sustained release effect and to provide a production method for the sustained release material. **CONSTITUTION:**Tetracalcium phosphate is compounded with hydrogen calcium phosphate or its dihydrate at a ratio to get a molar Ca/P ratio corresponding to that of the hydroxyapatite composition and the obtained self-curable calcium phosphate cement composition is used as a base for holding a drug. The calcium phosphate cement composition is incorporated with 25-70wt.% of an aqueous solution of phosphoric acid having a concentration of 0.1-0.3 m-mol/L and the mixture is kneaded and cured to obtain a cured material having a void ratio controlled to 20-60% and having controlled releasing rate of the drug maintained in the cured material.

Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平6-228011

(43)公開日 平成6年(1994)8月16日

(51)Int.Cl. ⁵	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 47/02	C	7433-4C		
9/00	C	7329-4C		

審査請求 未請求 請求項の数2 F D (全 7 頁)

(21)出願番号	特願平4-248774	(71)出願人	592079918 大塚 誠 兵庫県芦屋市呉川町15-17-107
(22)出願日	平成4年(1992)8月25日	(71)出願人	000162205 共立窯業原料株式会社 愛知県名古屋市港区築三町2丁目41番地
		(71)出願人	000127868 株式会社エス・ティー・ケー・セラミック ス研究所 愛知県名古屋市港区築三町1丁目11番地
		(72)発明者	大塚 誠 兵庫県芦屋市呉川町15-17-107
		(74)代理人	弁理士 中島 三千雄 (外2名) 最終頁に続く

(54)【発明の名称】 リン酸カルシウム系薬物徐放体及びその製造方法

(57)【要約】

【目的】 生体硬組織内に、より強固に結合、維持され、更には薬物の放出速度を容易に制御せしめて、より有効な徐放性効果を得ることのできる薬物徐放体及びその製造方法を提供すること。

【構成】 リン酸四カルシウムとリン酸水素カルシウム若しくはその二水和物とを、Ca/Pモル比がハイドロキシアパタイト組成となるように、配合してなる自己硬化性リン酸カルシウム系セメント組成物を、薬物を保持する基材として用い、またそのようなリン酸カルシウム系セメント組成物に対して、0.1~0.3ミリモル/lの濃度のリン酸水溶液を、25~70重量%の範囲内にて、添加、練合して、硬化せしめることによって、得られる硬化体の空隙率を20~60%に制御し、該硬化体に保持される薬物の放出速度を制御するようにした。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 薬物を保持する基材として、リン酸四カルシウムとリン酸水素カルシウム若しくはその二水和物とを、Ca/Pモル比がハイドロキシアパタイト組成となるように、配合してなる自己硬化性リン酸カルシウム系セメント組成物を用いたことを特徴とするリン酸カルシウム系薬物徐放体。

【請求項2】 リン酸四カルシウムとリン酸水素カルシウム若しくはその二水和物とを、Ca/Pモル比がハイドロキシアパタイト組成となるように、配合してなる自己硬化性リン酸カルシウム系セメント組成物に対して、リン酸水溶液を添加して硬化せしめ、薬物徐放体の基材を形成するに際し、

かかる添加するリン酸水溶液の濃度を0.1～0.3ミリモル/1とし、且つその添加量を25～70重量%として、練合、硬化せしめることによって、得られる硬化体の空隙率を20～60%に制御し、該硬化体に保持される薬物の放出速度を制御するようにしたことを特徴とするリン酸カルシウム系薬物徐放体の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【技術分野】本発明は、生体内で、硬組織医療用薬物を、長期間に亘って持続的に放出するリン酸カルシウム系薬物徐放体及びその製造方法に関するもので、特に、生体硬組織内に対して、強固に接合、維持せしめられると共に、薬物の放出速度を制御することのできるリン酸カルシウム系薬物徐放体及びその製造方法に関するものである。

【0002】

【背景技術】従来から、患部に対する、長期間の持続的な薬剤投与のための効果的な手段として、薬物徐放体が用いられてきている。そして、この薬物徐放体は、よく知られているように、所定の薬物とそれを保持する基材とから構成されてなるものであり、生体内の骨等の硬組織中に埋設され、基材から、長期に亘って、薬物を徐々に放出せしめて、患部に対して、有効な治療効果を上げるようになっている。

【0003】それ故、かかる薬物徐放体としては、薬物の保持能力に富み、徐放性効果に優れたものが要求されており、そのような要求を満足させるために、従来から、種々の提案が為されている。

【0004】例えば、特開昭59-101145号公報には、外部に連通する気孔内に所定の薬物を含浸せしめた、薬液含浸多孔質セラミックスが明らかにされ、また、特開平3-161429号公報には、セラミックス微粉末と薬剤粉末とを混和した後、常温で加圧成形したものが開示され、更に特開平3-294221号公報においては、緻密質セラミック体に穴を開け、この穴内に、内部に薬物を含有したリポソームを形成せしめたものが提案されている。そして、それら公報にあっては、

何れも、そこに開示される薬物徐放体が、薬物の徐放性に優れ、長期に亘って投薬効果が得られることが、示されている。

【0005】しかしながら、それらの薬物徐放体は、何れも、所定の形に成形せしめられてなるものであるため、そのような薬物徐放体を複雑な形状の生体硬組織内に埋設するに際しては、かかる生体硬組織内から、脱落したりすることのないように、埋設される部位に即した形状に、精密に加工する必要がある、その加工作業が、非常に面倒なものであった。

【0006】しかも、前述の如く、それらは、生体内において、薬物を長期的に放出せしめるようにのみ構成されており、それ故、生体内の適用部位や疾病の種類等に応じて、比較的短期間にて、或いはより長期間に亘って薬物を放出せしめ得るように、薬物の放出速度を選択的に制御せしめて、より有効な投薬効果を得るようにすることが困難であるといった問題をも、内在するものであった。

【0007】

20 【解決課題】ここにおいて、本発明は、上述の如き事情に鑑みて為されたものであって、その解決課題とするところは、複雑な形状の生体硬組織内に対して、加工等の手間を要することなく、より強固に接合、維持せしめられ得る薬物徐放体を提供することにあり、また別の課題とするところは、薬物の放出速度を容易に制御せしめて、生体内の適用部位や疾病の種類等に応じた、より有効な徐放性効果を得ることのできる薬物徐放体の製造手法を提供することにある。

【0008】

30 【解決手段】そして、かかる課題を解決するために、本発明は、薬物を保持する基材として、リン酸四カルシウムとリン酸水素カルシウム若しくはその二水和物とを、Ca/Pモル比がハイドロキシアパタイト組成となるように、配合してなる自己硬化性リン酸カルシウム系セメント組成物を用いたリン酸カルシウム系薬物徐放体を、その要旨とするものである。

40 【0009】また、本発明は、リン酸四カルシウムとリン酸水素カルシウム若しくはその二水和物とを、Ca/Pモル比がハイドロキシアパタイト組成となるように、配合してなる自己硬化性リン酸カルシウム系セメント組成物に対して、リン酸水溶液を添加して硬化せしめ、薬物徐放体の基材を形成するに際し、かかる添加するリン酸水溶液の濃度を0.1～0.3ミリモル/1とし、且つその添加量を25～70重量%として、練合、硬化せしめることによって、得られる硬化体の空隙率を20～60%に制御し、該硬化体に保持される薬物の放出速度を制御するようにしたリン酸カルシウム系薬物徐放体の製造方法をも、その要旨とするものである。

【0010】

50 【具体的構成】ところで、本発明に従うリン酸カルシウ

3

ム系薬物徐放体において、薬物を保持する基材として用いられる自己硬化性リン酸カルシウム系セメント組成物は、リン酸四カルシウム(TeCP)とリン酸水素カルシウム(DCPA)若しくはその二水和物(DCPD)とを、その主成分組成物とするものであり、しかも、そのCa/Pモル比がハイドロキシアパタイト組成となるように、それら主成分組成物が、配合せしめられてなるものである。即ち、かかる自己硬化性リン酸カルシウム系セメント組成物においては、Ca/Pモル比が1.67となるような量にて、それらTeCPとDCPA若しくはDCPDとが配合せしめられているのであり、それによって、硬化後、かかる組成物は、迅速に、ハイドロキシアパタイト結晶に転移することとなる。

【0011】ここにおいて、ハイドロキシアパタイトは、よく知られているように、生体親和性に優れており、生体内において、骨の一部として取り込まれるか、或いは吸収され得るものである。

【0012】従って、本発明に係るリン酸カルシウム系薬物徐放体においては、薬物の放出完了後に、取り出される必要が全くなく、骨に欠損部や空隙部等がある場合等には、寧ろ、生体内に残置されることによって、代替骨としての役割を果たすといった利点が得られるのである。

【0013】また、かかるリン酸カルシウム系薬物徐放体にあつては、有利には、上記の如き組成を有するリン酸カルシウム系セメント組成物に対して、硬化を促進せしめるための種晶として、ハイドロキシアパタイト粉末が添加せしめられることとなる。なお、このハイドロキシアパタイト粉末の添加量としては、好ましくは60重量%以下である。

【0014】そして、本発明に従うリン酸カルシウム系薬物徐放体は、かくの如き組成を有するリン酸カルシウム系セメント組成物に対して、後述するように、リン酸水溶液が添加され、練合され、更に所定の薬物が混和乃至は混入せしめられて構成されているのである。

【0015】すなわち、かかるリン酸カルシウム系薬物徐放体は、特別な組成を有するリン酸カルシウム系セメント組成物に対して、リン酸水溶液が添加せしめられ、それらを練合して、硬化を進行せしめる一方、スラリー若しくは粘土状の状態時に、所定の薬物を、単独の粉末若しくは顆粒の状態で、または生体に為害性のない高分子化合物等との混合粉体、若しくは薬物を含有させた多孔質顆粒として、添加し、更にそれらを練合して得られるのであり、また、そのような薬物粉末若しくは薬物顆粒、或いは高分子化合物等との混合粉体若しくは薬物含有多孔質顆粒等の薬物等を錠剤等の所定の形状に成形した成形体を得、リン酸水溶液が添加、練合せしめられ、粘土状とされたリン酸カルシウム系セメント組成物にて、かかる成形体の周囲を覆うように被覆しても、得ることができる。

4

【0016】なお、特に、そのような薬物等を所定の形状に成形し、それをリン酸カルシウム系セメント組成物にて被覆する場合にあつては、種類や濃度の異なる薬物等を、2種或いはそれ以上用いて、それらが、それぞれ、段階的に投与されるようにすることも可能である。つまり、それら種類や濃度が異なる薬物等を、それぞれ、同心的に位置せしめ、内側の層の表面の全体を、外側の層にて被覆するように積層せしめると共に、その最外層を、かかるリン酸カルシウム系セメント組成物にて被覆して、リン酸カルシウム系薬物徐放体を構成することによって、かかるセメント組成物からなる被覆層の直下の薬物等の層から、順次、薬物が溶出せしめられるようにするのである。ここにおいて、かかる薬物徐放体に含有される薬物としては、一般に、骨成長刺激ホルモン、抗生物質、抗炎症薬、抗癌剤等の硬組織の医療用薬物等が用いられることとなる。

【0017】そして、かくして得られるリン酸カルシウム系薬物徐放体にあつては、何れもが、自己硬化性リン酸カルシウム系セメント組成物の硬化が完了する前のスラリー若しくは粘土状の状態時に、例えば骨の欠損部等の生体の硬組織内に充填されるのであり、それによって、面倒な加工等を一切要することなく、生体硬組織内の複雑な形状に即して埋設され得、更に硬化の完了により、かかる埋設された生体硬組織部位に対して、より強固に接合され得て、該生体硬組織内から脱落したりすることもなく、安定的な投薬効果が、保障され得るのである。

【0018】また、リン酸カルシウム系セメント組成物は、強酸性であるものの、リン酸水溶液を添加し、練合することによって、直ちに中性付近(pH7.0~7.4)に達するため、かかる薬物徐放体は、略中性を呈しており、従って生体刺激性が少なく、また添加薬物の安定性が、有利に確保され得るのである。

【0019】ところで、本発明にあつては、そのようなリン酸カルシウム系薬物徐放体を製造する上において、特に、上記した如き自己硬化性リン酸カルシウム系セメント組成物に対してリン酸水溶液を添加して硬化せしめ、薬物を保持する基材を形成するに際し、かかるリン酸水溶液が0.1~0.3ミリモル/lの濃度で、且つ25~70重量%の添加量にて添加せしめられることとなる。ただし、リン酸水溶液の濃度が0.1ミリモル/lよりも低いと、リン酸濃度が低過ぎて、リン酸カルシウム系セメント組成物の水和硬化が進行しないからであり、また0.3ミリモル/lよりも高いと、酸性度が高過ぎて、かかるセメント組成物が溶解し、生体に対する刺激性を高めることとなるからであつて、更にその添加量が、25重量%よりも少ないと、リン酸水溶液の添加量が少な過ぎて、充分な硬化反応が進行せず、更にまたリン酸水溶液が70重量%を越えて添加せしめられると、得られる硬化物の硬度が不充分であるばかりか、薬

6

る。また、本発明には、以下の実施例の他にも、更には上記の具体的記述以外にも、本発明の趣旨に逸脱しない限りにおいて、当業者の知識に基づいて、種々なる変更、修正、改良等を加え得るものであることが、理解されるべきである。

【0027】 实施例 1

【0021】すなわち、このように、本発明に従って製造されるリン酸カルシウム系薬物徐放体においては、薬物を保持する基材として用いられる自己硬化性リン酸カルシウム系セメント組成物が、その硬化後、所定の空隙を有し、またその空隙を通じて、薬物が放出せしめられるようになっていると共に、保持される薬物の放出速度が、その空隙率に大きく依存しているのである。

【0028】そして、かくして得られた試料1について、そのX線粉末回折(CuK α , 30 kV, 15 mA)を、合成HApと共に、それぞれ、行なった。各々のX線粉末回折図を、図1及び図2に示す。

【0029】それら図1及び図2から明らかなように、合成HA pと試料1とが、同一のピーク位置を示しており、試料1が、合成HA pと同一の結晶構造を有するものであり、また合成HA pのピーク強度に対して、試料1のピーク強度が低く、試料1が、合成HA pよりも、やや結晶化度が低い、より生体を構成するHA pに近い構造を有するものであることが示される結果となっている。

【0030】次に、上記の如くして得られるリン酸カルシウム系薬物徐放体の薬物の放出速度を調べるために、試料1において、一定時間毎のインドメタシンの溶出量（放出量）を測定した。その測定結果を、抜粋して、表1に示す。なお、かかる試料1からのインドメタシンの溶出量の測定に際しては、回転円盤法を採用し、第11改正日本薬局方の溶出試験器を用いて、以下のようにして行なった。先ず、試料1の一つの面のみを露呈せしめつつ、全体をワックスで固めて、試料固定器に装着した。次いで、前記溶出試験器を使用して、1000mlの丸底フラスコにpH7.4のリン酸緩衝液を50ml入れ、37℃の温度で、試料1を150rpmで回転させ、インドメタシンを溶出せしめた。溶出せしめられたインドメタシンの採取は、一定の時間毎に行ない、その都度、溶媒の全量を交換した。そして、採取されたインドメタシンの量を分光光度計を用いて、264nmの波長にて測定した。

—

【0031】

【表1】

表 1

	時間(日)	インドメタシン溶出量(%)
試 料 1	1. 0	23. 3
	2. 2	37. 0
	4. 0	55. 0
	7. 0	76. 9
	14. 0	97. 8

【0032】かかる表1からも明らかなように、試料1においては、インドメタシンが、約2週間をかけて、略全量溶出せしめられており、かかるリン酸カルシウム系薬物徐放体が、約2週間に亘って、投薬効果が得られ、優れた徐放性効果が発揮されることが示される結果となっている。

【0033】実施例 2

実施例1と同様にして得られた自己硬化性リン酸カルシウム系セメント組成物の混合粉末1. 0gに、0. 25ミリモル/lのリン酸水溶液0. 36mlを添加した後、迅速に練合して、セメントスラリーを調製した。かくして得られたセメントスラリーに、インスリン粉末を5mg加えて、練合した後、直径2cmの型に流し込み、生体内条件と略同一の温度37℃、相対湿度100%にて24時間保持し、硬化せしめて、インスリン含有リン酸カルシウム系薬物徐放体である試料2を得た。そして、この試料2に対して、実施例1と同様にして、インスリンの溶出試験を行なった。その結果を、表2に示す。なお、インスリンの定量には、タンパク質測定キット：パイオラッドを用い、分光光度計により、595nmの波長で測定した。

【0034】

【表2】

表 2

	時間(日)	インスリン溶出量(%)
試 料 2	1. 8	2. 6
	5. 0	8. 4
	10. 8	16. 0
	14. 0	19. 0
	20. 8	28. 0

10

20

30

40

【0035】この表2からも明らかなように、試料2においては、インスリンが、約3週間の間に、約28%溶出しており、更にこの後においても、インスリンの溶出が期待できるのであって、かかるリン酸カルシウム系薬物徐放体が、インスリン保持能力に一段と富み、より優れた徐放性効果が得られることが示されている。

【0036】実施例 3

実施例1と同様にして、TeCP粉末とDCPD粉末を秤量し、更にこれらに対して、下記表3に示す如き配合割合となるように合成HApを秤量し、それらを、それぞれ、混合して、合成HApの含有量が異なる、各種リン酸カルシウム系セメント組成物の混合粉末を得た。次いで、かくして得られた、各混合粉末に対して、下記表3の如き粉液比となるように、0. 25ミリモル/lのリン酸水溶液を、種々の量にて、それぞれ、添加した後、迅速に練合して、各種セメントスラリーを調製した。その後、この得られたセメントスラリーを、それぞれ、直径13mmの型に流し込み、生体内と略同一条件である温度37℃、相対湿度100%にて24時間保持し、これを硬化せしめて、各種リン酸カルシウム系セメントを得た。

【0037】一方、アスピリン粉末と、50%の合成HAp粉末とを混合し、得られた混合粉末に対して、2tの圧力にて加圧し、それらアスピリンと50%の合成HApとからなる、直径13mmの錠剤を成形した。そして、かかる錠剤と、上記の如くして、それぞれ、硬化せしめたリン酸カルシウム系セメントとを積層して、2層錠とし、更にそれら2層錠を、各々、表面を覆うように、ワックスで固めると共に、リン酸カルシウム系セメントの表面だけを露出せしめて、アスピリン含有リン酸カルシウム系薬物徐放体である試料3～8を得た。

【0038】そして、このようにして得られた試料3～8における、それぞれの空隙率を求めた。その結果を、次の表3に併せて示す。

【0039】

【表3】

表 3

	試料3	試料4	試料5	試料6
HAp含有量(%)	10.0	10.0	20.0	40.0
粉液比(ml/g)	0.25	0.30	0.30	0.35
空隙率(%)	51.8	52.4	53.1	60.5

	試料7	試料8
HAp含有量(%)	40.0	40.0
粉液比(ml/g)	0.50	0.65
空隙率(%)	65.0	71.5

【0040】かかる表3からも明らかなように、リン酸カルシウム系セメント組成物に対して、濃度が0.25ミリモル/lのリン酸水溶液の添加量が増加せしめられるに従って、得られる硬化体の空隙率が増加することが認められ、これによって、得られる硬化体の空隙率がリン酸水溶液の添加量に依存していることが、示される結果となっている。

【0041】次に、それら試料3～8における、それぞれの薬物放出速度を調べるために、アスピリンの溶出試験を行なった。かかる試験の結果をグラフに表したものを、図3に示した。なお、この溶出試験は、静止円盤法を採用して行ない、pH7.4で、温度37℃に保持された0.1モルリン酸緩衝液50ml中に、試料3～8を、それぞれ、浸漬せしめ、かかる溶液中において、マグネティックスターラーを200rpmにて回転せしめることにより、該溶液を攪拌して、アスピリンを溶出せしめた。また、溶出せしめられたアスピリンの採取は、一定の時間毎に行ない、その都度、溶液の全量を交換した。

【0042】かかる図3からも明らかなように、空隙率の増加に伴って、アスピリンの溶出速度が増加しており、これにより、本実施例のアスピリン含有リン酸カルシウム系薬物徐放体においては、リン酸カルシウム系セメント組成物に添加せしめられるリン酸水溶液の添加量を増減せしめることによって、アスピリンの放出速度が、容易に制御されることが、示される結果となっている。なお、試料3～8に対して、それぞれ、X線粉末回折を行なったところ、それらのX線粉末回折図より、生体親和性に優れたハイドロキシアパタイトへの転移が、確認された。

【0043】

【発明の効果】以上の説明から明らかなように、本発明に従うリン酸カルシウム系薬物徐放体にあつては、薬物

を保持する基材として、それぞれ、所定の組成比を有するリン酸四カルシウムとリン酸水素カルシウム若しくはその二水和物とからなる自己硬化性リン酸カルシウム系セメント組成物を用いたものであることから、硬化が完了する前のスラリー若しくは粘土状の状態時に、生体の硬組織内に充填されることによって、かかる硬組織に即した形状にて自己硬化せしめられるのであり、それ故、従来の薬物徐放体の如く、生体硬組織内に埋設するに際して、埋設される部位に即した形状に、精密に加工する必要が全くなり、そのような加工の手間を、何等要することなく、複雑な形状の生体硬組織内に、強固に接合、維持せしめられ得て、より安定的な投薬効果が確保され得ることとなったのである。

【0044】また、本発明手法によれば、かかるリン酸カルシウム系セメント組成物を硬化するために添加せしめられるリン酸水溶液の濃度及び添加量を、所定の範囲内において、適宜、変更するだけで、得られる硬化体の空隙率を、極めて容易に制御し得るのであり、しかもそれによって、かかる硬化体に保持される薬物の放出速度が、効率的に制御され得、以て、生体内の適用される部位や疾病の種類等に応じた、より有効な徐放性効果享受することのできるリン酸カルシウム系薬物徐放体が、極めて容易に得られることとなったのである。

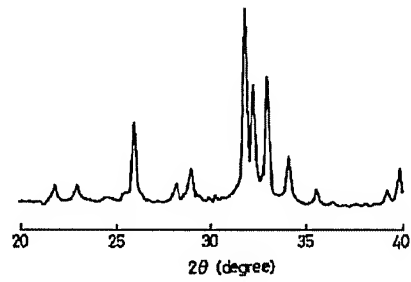
【図面の簡単な説明】

【図1】実施例1において得られたインドメタシン含有リン酸カルシウム系薬物徐放体：試料1のX線粉末回折図である。

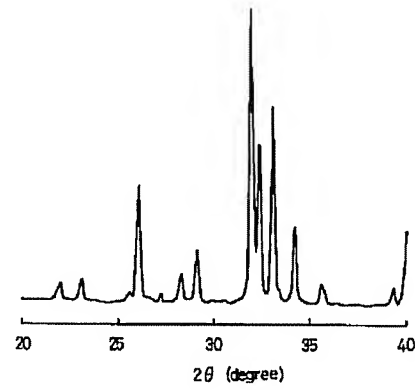
【図2】合成ハイドロキシアパタイトのX線粉末回折図である。

【図3】実施例3において得られた、それぞれ、空隙率の異なる、各種アスピリン含有リン酸カルシウム系薬物徐放体における、一定時間毎のアスピリンの溶出量の測定結果を示すグラフである。

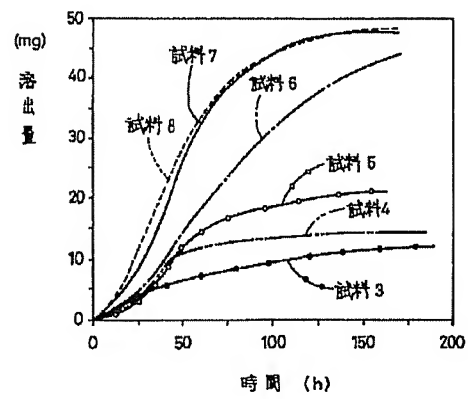
【図1】



【図2】



【図3】



フロントページの続き

(72)発明者 松田 芳久

京都府京都市北区紫野上柳町10